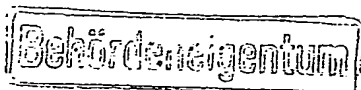




DEUTSCHES  
PATENTAMT

②1 Aktenzeichen:  
②2 Anmeldetag:  
④3 Offenlegungstag:

P 30 35 086.8-42  
17. 9. 80  
9. 4. 81



③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1

20.09.79 JP P54-120142 26.12.79 JP P54-168271  
26.12.79 JP P54-168272

⑦1 Anmelder:

Nippon Chemiphar Co. Ltd., Tokyo, JP  
Teikoku Chemical Industry Co., Ltd., Osaka, JP

⑦4 Vertreter:

Grünecker, A., Dipl.-Ing.; Kinkeldey, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.;  
Stockmair, W., Dipl.-Ing. Dr.-Ing. Ae.E. Cal Tech;  
Schumann, K., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Jakob, P., Dipl.-Ing.;  
Bezold, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000  
München

⑦2 Erfinder:

Muramatsu, Mutsumi; Satoh, Toshio, Tokushima, JP;  
Yanagimoto, Yukio, Osaka, JP; Shinuchi, Tadami, Kyoto,  
JP; Nakajima, Toshio, Fujimi, Saitama, JP; Nakajima, Isao,  
Toyonaka, JP



⑤4 Cyclohexancarbonsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Mittel

DE 30 35 086 A 1

DE 30 35 086 A 1

3035086

A. GRÜNECKER

DPL-ING

H. KINKELDEY

DR-ING

W. STOCKMAIR

DR-ING · A6E(CALTECH)

K. SCHUMANN

DR. RER. NAT. · DPL-PHYS

P. H. JAKOB

DPL-ING

G. BEZOLD

DR. RER. NAT. · DPL-CHEM

8 MÜNCHEN 22

MAXIMILIANSTRASSE 43

NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.

No. 2-3, Iwamoto-cho 2-chome

Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

und

TEIKOKU CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

No. 1-18, Kita-Horie 1-chome

Nishi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu,

Japan.

P 15 454

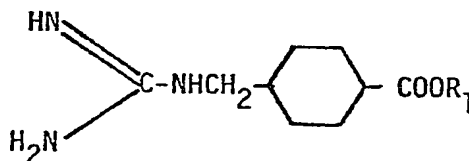
17. September 1980

Cyclohexancarbonsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Mittel

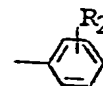
### P a t e n t a n s p r ü c h e

1.

Verbindungen der Formel:



worin  $R_1$  für eine Vanilyl-, Naphthyl-, Pyridyl- oder  $\alpha$ -Tocopherylgruppe oder eine Gruppe der Formel

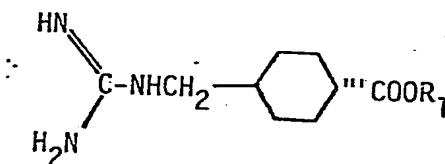



130015/0854

3035086

worin  $R_2$  für ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkoxy-, Formyl-, niedrige Alkanoyl- oder Phenylgruppe oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_nCOOR_3$  steht, worin  $R_3$  für ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Anisyl- oder niedrige Alkoxycarbonylmethylgruppe steht, steht und  $n$  eine ganze Zahl von 0 bis 2 bedeutet, oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

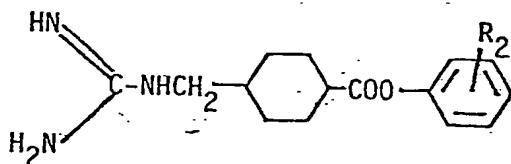
2. Verbindungen der Formel:



worin  $R_1$  eine Vanilyl-, Naphthyl-, Pyridyl- oder  $\alpha$ -Tocopherylgruppe oder eine Gruppe der Formel , worin

$R_2$  für ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkoxy-, Formyl-, niedrige Alkanoyl- oder Phenylgruppe oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_nCOOR_3$  steht, worin  $R_3$  ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Anisyl- oder niedrige Alkoxycarbonylmethylgruppe bedeutet und  $n$  eine ganze Zahl von 0 bis 2 bedeutet, bedeutet, oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

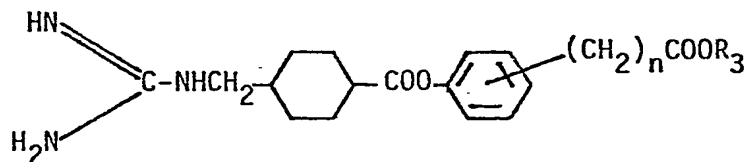
3. Verbindungen der Formel:



130015/0854

worin  $R_2$  ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkoxy-, Formyl-, niedrige Alkanoyl- oder Phenylgruppe oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_nCOOR_3$  bedeutet, worin  $R_3$  für ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Anisyl- oder niedrige Alkoxycarbonylmethylgruppe steht und  $n$  eine ganze Zahl von 0 bis 2 bedeutet, oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

4. Verbindungen der Formel:



worin  $R_3$  ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Anisyl- oder niedrige Alkoxycarbonylmethylgruppe bedeutet und  $n$  eine ganze Zahl von 0 bis 2 bedeutet, oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

5. Vanilyl-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze.

6. Naphthyl-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze.

7. Pyridyl-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze.

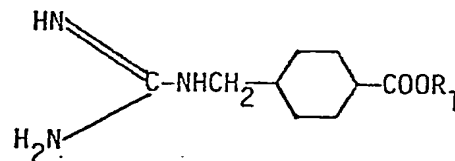
8.  $\alpha$ -Tocopheryl-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylatester oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze.

9. (2'-Benzyloxycarbonyl)-phenyl-trans-4-guanidino-methylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid.


10. (2'-Benzyloxycarbonyl)-phenyl-trans-4-guanidino-methylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid-monohydrat.

11.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel:




worin  $R_1$  eine Vanilyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,  $\alpha$ -Tocopheryl-

gruppe oder eine Gruppe der Formel  bedeutet, worin

$R_2$  für ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkoxy-, Formyl-, niedrige Alkanoyl- oder Phenylgruppe oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_nCOOR_3$  steht, worin  $R_3$  für ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Anisyl- oder niedrige Alkoxycarbonylmethylgruppe steht und  $n$  eine ganze Zahl von 0 bis 2 bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine 4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure oder eines ihrer reaktiven Derivate mit einer Verbindung der Formel:



umsetzt, worin  $R_1'$  eine Vanilyl-, Naphthyl-, Pyridyl- oder

$\alpha$ -Tocopherylgruppe oder eine Gruppe der Formel  be-

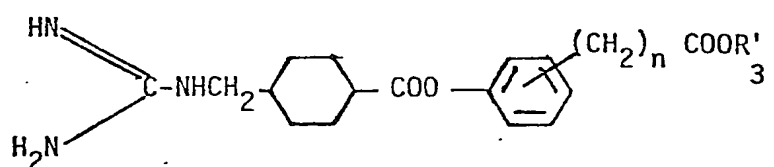
3035086

deutet, worin  $R'_2$  für ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkoxy-, Formyl-, niedrige Alkanoyl- oder Phenylgruppe oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_nCOOR'_3$  steht, worin  $R'_3$  eine niedrige Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Anisyl-, oder niedrige Alkoxycarbonylmethylgruppe bedeutet und  $n$  für eine ganze Zahl von 0 bis 2 steht.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Benzyl-, Anisyl-, niedrige Alkoxycarbonylmethyl- oder t-Butylgruppe durch ein Wasserstoffatom ersetzt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung weiter mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure unter Bildung ihrer entsprechenden Salze behandelt wird.

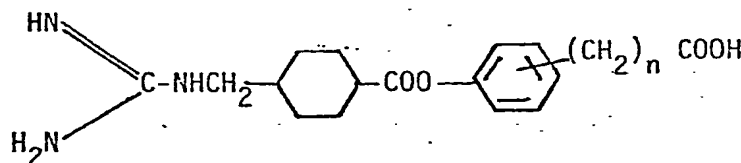
14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



worin  $R'_3$  eine niedrige Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Anisyl- oder niedrige Alkoxycarbonylmethylgruppe bedeutet und  $n$  für eine ganze Zahl von 0 bis 2 steht, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel:

130015/0854

3035086

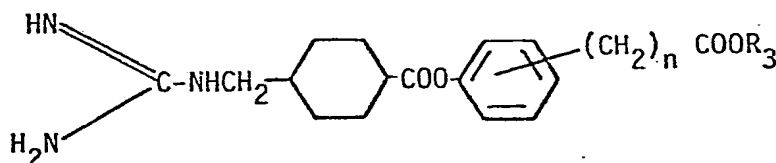


worin n die gleiche Bedeutung, wie oben gegeben, besitzt, oder eines ihrer reaktiven Derivate mit einer Verbindung der Formel:



worin R<sub>3</sub><sup>1</sup> die gleiche Definition, wie oben gegeben, besitzt, umsetzt.

15. Antiulcermittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der Formel:



worin R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine niedrige Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Anisyl- oder niedrige Alkoxycarbonylmethylgruppe bedeutet und n für eine ganze Zahl von 0 bis 2 steht, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze enthält.

16. Antiulcermittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es (2'-Benzyloxycarbonyl)-phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid enthält.

130015/0854

3035086

17. Antiulcermittel nach Anspruch 15, dadurch g e -  
k e n n z e i c h n e t , daß es (2'-Benzyloxycarbonyl)-  
phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-  
hydrochlorid-monohydrat enthält.

130015/0854



B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft neue Cyclohexancarbonsäurederivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Mittel.

Tranexaminsäure (trans-4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure) ist ein Cyclohexancarbonsäurederivat und es ist bekannt, daß es sehr gute Antiplasminwirkungen aufweist. Weiter ist bekannt, daß die Ester der Tranexaminsäure sehr gute Antiplasminwirkungen besitzen (A. Okano et al., J. Med. Chem., Band 15, Nr. 3, 247 (1972)). Es wurde jedoch berichtet, daß 4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure kaum Antiplasminwirkungen aufweist (ibid.).

Die Anmelderin hat eine Vielzahl von Cyclohexanderivaten geprüft und ist dabei zu der folgenden Erfindung gekommen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Cyclohexancarbonsäurederivate zur Verfügung zu stellen, die starke inhibierende Wirkungen auf Protease, Antiulcerwirkungen, Antihistaminwirkungen, antiinflammatorische Wirkungen und antiallergische Wirkungen aufweisen.

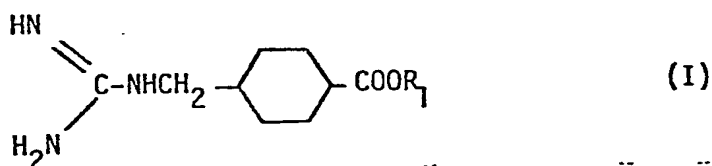
Erfindungsgemäß soll weiterhin ein Verfahren zur Herstellung dieser neuen Cyclohexancarbonsäurederivate zur Verfügung gestellt werden.

Erfindungsgemäß sollen neue Cyclohexancarbonsäurederivate zur Verfügung gestellt werden, die als Antiulcermittel nützlich sind.

130015/0854

3035086

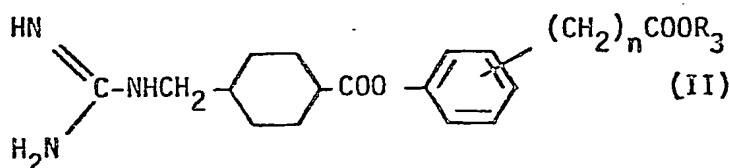
Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel:



worin  $R_1$  eine Vanilyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,  $\alpha$ -Tocopheryl-

gruppe oder eine Gruppe der Formel  $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_2$  bedeutet, worin

$R_2$  für Wasserstoff, eine niedrige Alkoxy-, Formyl-, niedrige Alkanoyl- oder Phenylgruppe oder eine Gruppe der Formel  $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_3$  steht, worin  $R_3$  für Wasserstoff, eine niedrige Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Anisyl- oder niedrige Alkoxycarbonylmethylgruppe steht und  $n$  eine ganze Zahl von 0 bis 2 bedeutet. Es wurde gefunden, daß diese Derivate und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze ausgezeichnete Inhibitorwirkungen auf Protease, Antiulcerwirkungen und Antihistaminwirkungen, antiinflammatorische Wirkungen und antiallergische Wirkungen aufweisen. Es wurde insbesondere gefunden, daß die Verbindungen der Formel:




worin  $R_3$  und  $n$  die gleiche Bedeutung, wie oben gegeben, besitzen, ausgezeichnete Inhibitorwirkungen auf die Magensekretion, präventive und heilende Wirkungen auf ver-

130015/0854

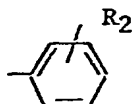
BAD ORIGINAL

schiedene gastrische und duodenale Ulcer besitzen.

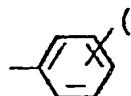
Die Esterreste  $R_1$  der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können eine Vanillyl-, Naphthyl-, Pyridyl- oder

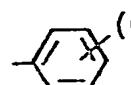
$\alpha$ -Tocopherylgruppe oder eine Gruppe der Formel 

sein. Geeignete Naphthylgruppen sind  $\alpha$ -Naphthyl- oder  $\beta$ -Naphthylgruppen. Geeignete Pyridylgruppen sind 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl- oder 4-Pyridylgruppen. Geeignete Gruppen der

Formel  sind Phenyl-, Methoxyphenyl-, Äthoxyphenyl-, Propoxyphenyl-, Formylphenyl-, Acetylphenyl-, Propa-

nonylphenyl-, Butyrylphenyl-, Biphenylgruppen oder eine

Gruppe der Formel  . Geeignete Gruppen

der Formel  sind Hydroxycarbonylphenyl-,

Methoxycarbonylphenyl-, Äthoxycarbonylphenyl-, t-Butoxycarbonylphenyl-, Phenoxy-carbonylphenyl-, Benzyloxycarbonylphenyl-, Anisyloxycarbonylphenyl-, (Äthoxycarbonyl)-methoxycarbonylphenyl-, Hydroxycarbonylmethylphenyl-, Methoxycarbonylmethylphenyl-, Äthoxycarbonylmethylphenyl-, t-Butoxycarbonylmethylphenyl-, Phenoxy-carbonylmethylphenyl-, Benzyloxycarbonylmethylphenyl-, Hydroxycarbonyläthylphenyl-, Äthoxycarbonyläthylphenyl-, (Äthoxycarbonyl)-äthoxycarbonyläthylphenyl-, Phenoxy-carbonyläthylphenyl-, Benzyloxycarbonyläthylphenyl-, Anisyloxycarbonyläthylphenyl- oder ähnliche Gruppen.

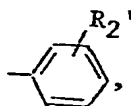
Die Verbindungen der Formel I können entweder als cis- oder als trans-Isomeres vorliegen. Besonders bevorzugt ist das trans-Isomere.

Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Säureadditionssalze, die aus Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Methansulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure oder ähnliche Säuren gebildet werden.

Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der Formel I hergestellt, indem man 4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure oder eines ihrer Derivate mit einer Verbindung der Formel:



umsetzt, worin  $R'_1$  eine Vanilyl-, Naphthyl-, Pyridyl- oder

$\alpha$ -Tocopherylgruppe oder eine Gruppe der Formel  be-

deutet, worin  $R'_2$  für Wasserstoff, eine niedrige Alkoxy-, Formyl- niedrige Alkanoyl- oder Phenylgruppe oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_n COOR'_3$  steht, worin  $R'_3$  eine niedrige Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Anisyl- oder niedrige Alkoxycarbonylmethylgruppe bedeutet und n für eine ganze Zahl von 0 bis 2 steht, und gewünschtenfalls die Benzyl-, Anisyl- oder niedrige Alkoxycarbonylmethylgruppe aus dem Produkt entfernt.

Geeignete reaktive Derivate der 4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure sind die Säurehalogenide, beispielsweise die Säurechloride, Säurebromide und ähnliche, und gemischten Anhydride unter Verwendung von Äthylchlorfor-

130015/0854

3035086

miat, Butylchlorformiat oder ähnlichen. Die Säurehalogenide werden hergestellt, indem man 4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure mit Halogenierungsreagentien, wie Thionylchlorid und Thionylbromid, bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis zum Siedepunkt des Halogenierungsreagenses umgesetzt. Die so erhaltenen Säurehalogenide werden mit Verbindungen der Formel III unter Bildung der erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt. Diese Reaktion wird durchgeführt, indem man bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels während 1 bis 40 h rührt. Geeignete Lösungsmittel, die verwendet werden können, sind Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Pyridin, Dichlormethan, Dichloräthan, Chloroform, Acetonitril oder ähnliche. Die Verwendung eines Mittels zum Binden der Säure, beispielsweise von Triäthylamin, Dimethylanilin oder Pyridin, ist manchmal bevorzugt.

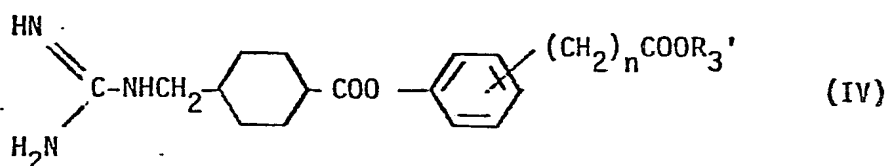
Wird 4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure direkt ohne Umwandlung in eines ihrer reaktiven Zwischenprodukte umgesetzt, wird die Reaktion bevorzugt in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, beispielsweise von Carbodiimid, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-Äthyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid, Schwefelsäure-Borsäure, Carbodiimidazol, Sulfodiimidazol oder einer Lewis-Säure, wie Phosphor(III)-oxychlorid oder Brotrifluorid, durchgeführt. Die Reaktion wird mit einem Lösungsmittel, beispielsweise mit Toluol, Xylol oder Dimethylformamid, einem der oben erwähnten Lösungsmittel oder ihren Gemischen bei einer Temperatur von Zimmertemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  ein Wasserstoffatom bedeutet, werden hergestellt, indem man die Verbin-

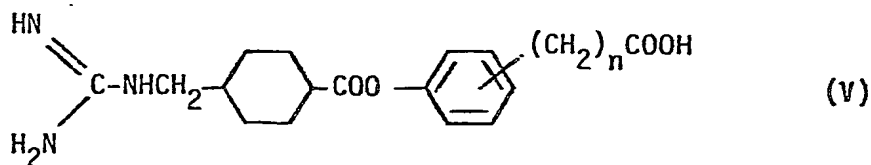
130015/0854

dungen der Formel I, worin  $R_3$  eine Benzyl- oder Anisylgruppe bedeutet, in Anwesenheit eines Katalysators, beispielsweise Palladium, hydriert. Diese Verbindungen können ebenfalls hergestellt werden, indem man die Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  eine Butyl- oder niedrige Alkoxycarbonylmethylgruppe bedeutet, in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise Trifluoressigsäure oder Hydrochloressigsäure, hydrolisiert.

Verbindungen der Formel:



worin  $R'_3$  und  $n$  die gleichen Bedeutungen, wie oben gegeben, besitzen, können ebenfalls hergestellt werden, indem man die Verbindungen der Formel:



worin  $n$  die zuvor gegebene Definition besitzt, oder eines ihrer reaktiven Derivate mit einer Verbindung der Formel:



130015/0854

worin  $R'_3$  die zuvor gegebene Bedeutung besitzt, umsetzt.

Die Reaktion wird gemäß dem gleichen Verfahren, wie das oben beschriebene Veresterungsverfahren, durchgeführt.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel I werden dann nach an sich bekannten Verfahren isoliert.

Im allgemeinen ist es am besten, die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form ihrer Säureadditionssalze, wie oben erwähnt, zu isolieren.

Die Verbindungen der Formel I können Kristallwasser in äquimolaren Mengen enthalten.

Die so erhaltenen Verbindungen der Formel I besitzen einen sehr guten pharmazeutischen Aktivitätsbereich. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ausgezeichnete inhibitorische Wirkungen auf Protease, wie Trypsin, Chymotrypsin, Thrombin oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen weiterhin ausgezeichnete Antiulcerwirkungen. Sie sind somit als sehr gute Mittel für die Prophylaxe oder zum Heilen von Ulcermodellen in Ratten, wie Shay-Ulcer, Streßulcer, Indomethacinulcer, essigsäureinduzierte Ulcer, Cysteaminulcer oder Histaminulcer, zu verwenden.

Es wurde gefunden, daß diese Verbindungen das Volumen der Magensekretion, die Azidität der Magensäfte und die peptische Aktivität stark inhibieren. Diese Wirkungen scheinen weiterhin recht lange anzuhalten. Versuche hinsichtlich der akuten und subakuten Toxizität bestätigten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine niedrige Toxizität

130015/0854

aufweisen. Insbesondere zeigen die Verbindungen der Formel II ausgezeichnete Antiulcerwirkungen und sind offensichtlich sehr sicher.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen weiterhin Antihistaminwirkungen, antiinflammatorische Wirkungen und antiallergische Wirkungen (passiver kutaner anaphylaktischer Test).

Die Verbindungen der Formel I zeigen eine ausgezeichnete Inhibitorwirkung auf Protease. Die Inhibitorwirkungen werden nach den folgenden Verfahren bestimmt:

1) Inhibitorwirkungen auf Trypsin:

Die Inhibitorwirkungen der Verbindungen auf Trypsin werden nach dem Verfahren bestimmt, wie es von M. Muramatsu et al (The Journal of Biochemistry, Band 58, 214 (1965)) beschrieben wird. Insbesondere werden die Inhibitorwirkungen der Verbindungen bei der Hydrolyse von p-Tosylargininmethylester durch Trypsin geprüft (Inkubieren bei 37°C während 10 min).

2) Inhibitorwirkungen auf Chymotrypsin:

Die Inhibitorwirkungen der Verbindungen auf Chymotrypsin werden entsprechend dem Verfahren bestimmt, wie es von M. Muramatsu (The Journal of Biochemistry, Band 62 (4), 408 (1967)) beschrieben wird. Insbesondere werden die Inhibitorwirkungen der Verbindungen bei der Hydrolyse von N-Acetyl-L-tyrosinäthylester durch Chymotrypsin geprüft (inkubiert bei 37°C während 10 min).

130015/0854



3) Inhibitorwirkungen auf Thrombin:

Die Inhibitorwirkungen der Verbindungen auf Thrombin werden entsprechend dem Verfahren bestimmt, wie es von M. Muramatsu et al (The Journal of Biochemistry, Band 65 (1), 17 (1969)) beschrieben wird. Insbesondere werden die Inhibitorwirkungen der Verbindungen bei der Hydrolyse von p-Tosylargininmethylester durch Thrombin geprüft (inkubiert bei 37°C während 10 min).

4) Inhibitorwirkungen auf Urokinase:

Die Inhibitorwirkungen der Verbindungen auf Urokinase werden entsprechend dem Verfahren bestimmt, wie es von A.J. Joeson et al (Throm. Diath. Haemorrh. 21, 259 bis 272 (1969)) beschrieben wird. Insbesondere werden die Inhibitorwirkungen der Verbindungen bei der Hydrolyse von N-Acetylglycyllysine-methylester durch Urokinase bestimmt (inkubiert bei 37°C während 10 min).

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle I aufgeführt.

130015/0854

Tabelle I

Inhibitorwirkungen auf Protease

Testverbindung	Inhibierung (%)			
	Trypsin	Chymotrypsin	Thrombin	Urokinase
Verbindung 1	79	100	37	32
Verbindung 2	61	100	51	72
Verbindung 3	42	48	30	52
Verbindung 4	22	28	35	84
Verbindung 5	38	90	34	35
Verbindung 6	25	70	39	50
Verbindung 7	23	70	32	67
Verbindung 8	51	20	43	55
Verbindung 9	28	60	29	50
Verbindung A	65	0	30	32

- Verbindung 1: 2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid
- Verbindung 2: 2'-Methoxy-4'-formylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid
- Verbindung 3: Phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid
- Verbindung 4: 2'-Äthoxyphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid
- Verbindung 5: 2'-Phenoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid
- Verbindung 6: 4'-Äthoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid
- Verbindung 7: 3'-Pyridyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid
- Verbindung 8: 4'-(2"-Äthoxycarbonyläthyl)-phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid

130015/0854

3035086

Verbindung 9: 2'-Äthoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidino-methylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid

Verbindung A: 4'-(2"-Hydroxycarbonyläthyl)-phenyl-trans-4-aminomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (beschrieben in J. Med. Chem., Band 15, Nr. 3, 247 (1972)).

1. Shay-Ulcer:

Männliche Ratten des Sprague-Dawley-Stammes, die 160 bis 180 g wiegen, werden 20 h vor dem Versuch hungern gelassen, sie haben jedoch freien Zugang zum Wasser. Unter Ätheranästhesie wird der Abdomen eingeschnitten und der Pylorus wird, wie von Shay et al (Gastroenterology, 5, 43 (1945)) beschrieben, freigelegt.

Die Ratten werden 18 h später mit einer Überdosis Äther getötet und die Mägen werden freigelegt. Der Magen wird längs der größeren Krümmung eingeschnitten und die Oberfläche von jeder Läsion in dem Vormagen wird mit dem nackten Auge bestimmt. Die Läsion wird willkürlich in 6 Gruppen als Ulcerindex entsprechend dem Verfahren von Adami et al (Arch. Int. Pharmacodyn, 147, 113 bis 145 (1964)) wie folgt eingeteilt:

- 0 = keine Läsion
- 1 = hämorrhagische Suffusion
- 2 = 1 bis 5 kleine Ulcer (< 3 mm)
- 3 = viele kleine Ulcer (mehr als 5) oder ein Ulcer mit beachtlicher Größe
- 4 = viele Ulcer mit beachtlicher Größe
- 5 = perforierter Ulcer

130015/0854

Die zu prüfenden Arzneimittel werden intraperitoneal unmittelbar nach der Pylorusligatur verabreicht. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle II aufgeführt.

Tabelle II

Shay-Ulcer

Testverbindungen	Dosis (mg/kg)	Ulcergruppe						insgesamt
		0	1	2	3	4	5	
Kontrolle	-	0	1	0	2	2	5	10
Verbindung 1	300	7	0	0	0	0	0	7
Verbindung 1	150	10	0	0	0	0	0	10
Verbindung 1	75	8	0	2	0	0	0	10
Verbindung 3	400	11	4	5	0	0	0	20
Verbindung 8	200	4	2	2	1	1	0	10
Verbindung B	12,5	2	1	0	1	3	3	10
Verbindung A	300	6	0	0	1	2	1	10
Verbindung A	150	2	0	3	1	4	0	10

Verbindung B: Atropinsulfat

Die Verbindungen 1, 3, 8 und A sind die gleichen, wie oben definiert.

## 2. Essigsäureulcer:

Männliche Ratten des Sprague-Dawley-Stamms, die etwa 200 g wiegen, werden verwendet. Unter Ätheranästhesie wird sorgfältig zwischen der serumamsondernden Membran und dem Muskel nahe dem Pylorus 10%ige Essigsäurelösung (0,05 ml) injiziert und dann wird der Abdomen geschlossen. Danach werden die Tiere bei bestimmten Bedingungen gehalten und

130015/0854

dann wird ihnen 1 ml/100 g Arzneimittel, gelöst oder suspendiert in 0,5% Carboxymethylcelluloselösung p.o. täglich x 10, beginnend vom Tag, der auf die Operation folgt, verabreicht. Am elften Tag werden die Ratten unter Äthernästhesie getötet und die Mägen werden entfernt. Die Fläche der Ulcer wird bestimmt und in 5 Gruppen als Ulcerindex entsprechend dem folgenden Verfahren eingeteilt:

Ulcerindex	Ulcerfläche
1	0 bis 10 mm <sup>2</sup>
2	11 bis 20 mm <sup>2</sup>
3	21 bis 30 mm <sup>2</sup>
4	31 bis 40 mm <sup>2</sup>
5	über 40 mm <sup>2</sup>

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle III aufgeführt.

130015/0854

Tabelle III

Essigsäureulcer

Testverbin- dung	Dosis (mg/kg)	Ulcergruppe					insgesamt
		1	2	3	4	5	
Kontrolle	-	0	0	3	3	7	13
Verbindung 1	500	16	2	0	0	0	18
Verbindung 1	250	14	1	1	0	0	16
Verbindung 1	125	15	1	2	0	0	18
Verbindung 2	500	12	3	2	0	1	18
Verbindung 2	250	14	0	3	1	0	18
Verbindung 2	125	9	1	2	2	1	15
Verbindung 8	300	4	3	1	0	0	8
Verbindung 9	500	12	2	1	0	0	15
Verbindung 9	250	11	2	1	0	0	14
Verbindung 9	125	11	3	1	1	1	17
Verbindung 10	500	4	3	1	0	0	8
Verbindung 10	300	4	2	1	0	2	9
Verbindung A	500	7	6	1	0	1	15
Verbindung A	300	2	2	2	1	1	8
Verbindung A	250	4	8	3	2	0	17

Verbindung 10: 2'-Hydroxycarbonylphenyl-trans-4-guanidino-  
methylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid.

Verbindungen 1, 2, 8, 9 und A sind die gleichen, wie oben  
definiert.

3. Duodenalulcer (cysteamininduziert):

Weibliche Ratten des Sprague-Dawley-Stamms, die etwa 200 g  
wiegen, werden 24 h vor dem Versuch hungern gelassen. Den  
Ratten wird einmal 400 mg/kg Cysteamin subkutan verab-

130015/0854

reicht. Die Tiere können 7 h später Nahrung nach Belieben zu sich nehmen. Das zu prüfende Arzneimittel wird oral als wäßrige Suspension nach 7 h der Verabreichung von Cysteamin täglich x 4 verabreicht. An dem der letzten Verabreichung folgenden Morgen werden die Tiere unter Ätheranästhesie getötet. Die Ulcerfläche (mm<sup>2</sup>) wird bestimmt und als Ulcerindex angegeben.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle IV aufgeführt.

Tabelle IV  
cysteamininduzierte Ulcer

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Zahl der Ratten	Ulcerindex (mm <sup>2</sup> )	Inhibie- rung (%)
Kontrolle	-	7	80,7 ± 4,3	-
Verbindung 1	500	6	11,7 ± 3,6	85,5
Verbindung 1	250	6	22,5 ± 3,9	72,1

Die Verbindung 1 ist die gleiche, wie oben definiert.

#### 4. Einfluß auf die Magensekretion:

Männliche Ratten des Sprague-Dawley-Stamms, die 160 bis 180 g wiegen, werden 20 h vor dem Versuch hungern gelassen, haben jedoch freien Zugang zu Wasser. Unter Äthernästhesie wird der Abdomen aufgeschnitten und der Pylorus wird, wie von Shay et al (Gastroenterology, 5, 43 (1945)) beschrieben, freigelegt. Das zu prüfende Arzneimittel wird intraperitoneal unmittelbar nach der Pylorusligatur verabreicht. Die Ratten werden 3, 6 und 12 h später getötet und die Mägen werden entfernt. Der Magensaft wird gesam-

130015/0854

melt und auf sein Volumen analysiert. Der Magensaft wird dann bei 1300 g während 10 min bei Zimmertemperatur zentrifugiert. Man erhält überstehendes Material. Die Gesamtazidität und peptische Aktivität des überstehenden Materials wird bestimmt. Die Gesamtazidität wird bestimmt, indem man mit 0,01N-NaOH titriert. Die peptische Aktivität wird entsprechend dem Verfahren, wie es von Anson et al. (j. Gen. Physiol., 22, 79 bis 89 (1938)) beschrieben wird, bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen V bis VII angegeben. Die Gesamtazidität ist als Titrationsvolumen (ml) und die peptische Aktivität ist als entsprechendes Gewicht (mg) von kristallinem Pepsin aufgeführt.

130015/0854



Tabelle V

(3 h nach dem Versuch)

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Zahl der Ratten	Volumen (ml)	Magengehalt		titrierbarer Pepsin-Output		titrierbarer Pepsin-Output	
				% Ände- rung	( $\mu$ Eg)	% Ände- rung	(mg)	% Ände- rung	
Kontrolle	-	5	2,9 $\pm$ 0,2	-	82,6 $\pm$ 10,6	-	5,8 $\pm$ 0,9	-	-
Verbindung 1	300	5	0,5 $\pm$ 0,2	82,8	4,6 $\pm$ 3,3	94,4	0,9 $\pm$ 0,6	84,5	
Verbindung 1	150	5	0,7 $\pm$ 0,3	75,9	9,8 $\pm$ 3,3	88,1	1,4 $\pm$ 0,7	75,9	
Verbindung 1	75	5	2,6 $\pm$ 0,4	10,3	39,2 $\pm$ 11,6	52,5	5,7 $\pm$ 1,5	1,7	
Verbindung B	12,5	5	1,2 $\pm$ 0,2	58,6	17,7 $\pm$ 7,7	78,6	3,3 $\pm$ 0,9	43,1	
Verbindung C	300	5	1,4 $\pm$ 0,3	51,7	22,2 $\pm$ 11,5	73,1	3,1 $\pm$ 0,8	46,6	
Verbindung C	150	5	2,1 $\pm$ 0,3	27,6	4,0 $\pm$ 4,0	95,2	5,6 $\pm$ 0,5	3,4	
Verbindung C	75	5	3,2 $\pm$ 0,4	-10,3	44,7 $\pm$ 12,6	45,9	9,6 $\pm$ 2,3	-65,5	

130015/0854

3035086

Tabelle VI

(6 h nach dem Versuch)

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Zahl der Ratten	Volumen (ml)	% Änderung	Magengehalt titrierbarer Säure-Output ( $\mu$ Eg)	% Änderung	titrierbarer Pepsin-Output (mg)	% Änderung
Kontrolle		5	6,1 $\pm$ 0,6	-	381,9 $\pm$ 67,5	-	21,7 $\pm$ 3,4	-
Verbindung 1	300	5	1,5 $\pm$ 0,3	75,4	70,4 $\pm$ 30,4	81,6	3,5 $\pm$ 1,4	83,9
	150	5	1,5 $\pm$ 0,3	75,4	85,3 $\pm$ 49,4	77,7	4,7 $\pm$ 1,1	78,3
	75	5	4,2 $\pm$ 0,6	31,1	259,8 $\pm$ 61,8	32,0	13,9 $\pm$ 3,0	35,9
Verbindung B	12,5	5	2,7 $\pm$ 0,6	55,7	171,6 $\pm$ 50,0	55,1	9,7 $\pm$ 1,6	55,3
Verbindung C	300	5	2,1 $\pm$ 0,7	65,6	45,3 $\pm$ 26,3	88,1	8,9 $\pm$ 1,7	59,0
	150	5	4,8 $\pm$ 0,5	21,3	290,6 $\pm$ 70,5	23,9	18,7 $\pm$ 2,2	13,8
	75	5	4,3 $\pm$ 0,5	29,5	220,3 $\pm$ 30,4	42,3	15,2 $\pm$ 1,5	30,0

Die Verbindungen 1, B und C sind die gleichen, wie oben definiert.

130015/0854

3035086

# Tabelle VII

(12 h nach dem Versuch)

Testverbindung	Dosis (mg/kg)	Zahl der Ratten	Volumen (ml)	% Änderung	Magengehalt titrierbarer Säure-Output ( $\mu$ Eq)	% Änderung	titrierbarer Pepsin-Output (mg)	% Änderung
Kontrolle	-	5	13,5 $\pm$ 1,8	-	820,6 $\pm$ 100,0	-	58,0 $\pm$ 9,8	-
Verbindung 1	300	5	3,6 $\pm$ 0,6	73,3	258,4 $\pm$ 66,9	68,5	14,0 $\pm$ 2,4	75,9
	150	5	6,3 $\pm$ 0,9	53,3	387,3 $\pm$ 79,3	52,8	24,0 $\pm$ 4,2	58,6
	75	5	5,2 $\pm$ 2,1	61,5	394,6 $\pm$ 136,5	51,9	27,3 $\pm$ 8,6	52,9
Verbindung B	12,5	5	8,1 $\pm$ 0,4	40,0	617,1 $\pm$ 48,0	24,8	34,2 $\pm$ 1,4	41,0
Verbindung C	300	5	8,2 $\pm$ 0,4	39,3	597,0 $\pm$ 31,4	27,2	34,2 $\pm$ 21,9	51,0
	150	5	9,5 $\pm$ 0,4	29,6	638,0 $\pm$ 22,7	22,3	41,2 $\pm$ 2,0	29,0
	75	5	12,0 $\pm$ 0,9	11,1	746,6 $\pm$ 52,8	9,1	45,9 $\pm$ 3,6	20,9

Die Verbindungen 1, B und C sind die gleichen, wie oben definiert.

130015/0854

3035086

Die Toxizität der typischen erfindungsgemäßen Verbindungen wird wie folgt bestimmt:

1. Akute Toxizität:

Es werden Mäuse des normalen ICR-Stamms (männlich: 25 bis 27 g, weiblich: 22 bis 24 g) verwendet. Die zu prüfenden Arzneimittel werden oral unter Verwendung einer Magensonde verabreicht. Die Tiere werden während 7 Tagen beobachtet. Die LD50-Werte werden gemäß dem Probit-Verfahren (C.I. Bliss) berechnet. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle VIII zusammengestellt.

Tabelle VIII

Testverbindung	LD50 (mg/kg)	
	weiblich	männlich
Verbindung 1	>8000	7600

Die Verbindung 1 ist die gleiche, wie oben angegeben.

2. Subakute Toxizität:

Ratten des Sprague-Dawley-Stamms, die etwa 150 g wiegen, werden verwendet. Die Dosis wird einmal täglich einen Monat verabreicht. Die Mengen werden auf vier Werte eingestellt: 40 mg/kg, 130 mg/kg, 400 mg/kg, 1300 mg/kg 2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid. Man beobachtet die folgenden Eigenschaften:

- 1) Beobachtung der allgemeinen Symptome, Körpergewicht, Nahrungsmittelaufnahme und Wasseraufnahme.

130015/0854

3035086

- 2) Hämatologische Prüfungen
- 3) Serumbiochemische Prüfungen
- 4) Organgewicht
- 5) Histopathologische Prüfungen.

Als Folge starben nur vier Ratten bei der höchsten Dosis (1300 mg/kg), aber toxische Läsionen werden bei den anderen Dosismengen nicht beobachtet.

Bestimmte Verbindungen der Formel I zeigen Antihistaminwirkung. Beispielsweise inhibieren 1 bis 5  $\mu$ g Phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid vollständig die Kontraktion des Ileum bei Meerschweinchen, induziert durch  $10^{-6}$  g/ml Histamindihydrochlorid. 50  $\mu$ g Phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid inhibieren vollständig die Kontraktion des Ileum von Meerschweinchen, sensibilisiert mit Eialbumin, wenn die Verbindung mit 250  $\mu$ g/ml Eialbumin als Antigen verabreicht wird. Phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat inhibiert carrageenininduzierte Entzündung.

Werden die erfindungsgemäßen Verbindungen als Antiulcermittel verwendet, sind besonders bevorzugt Verbindungen mit der Formel II. Diese Verbindungen zeigen sowohl orale als auch parenterale Aktivitäten. Oral ist jedoch die bevorzugte Art der Verabreichung. Die orale Verabreichung kann mittels Kapseln, Tabletten, Pulvern oder Granulaten erfolgen. In der Dosisform werden die aktiven Verbindungen mit mindestens einem inerten Verdünnungsmittel, wie Lactose,

130015/0854

ORIGINAL INSPECTED

3035086

Maisstärke, kristalline Cellulose, einem Schmiermittel, wie Magnesiumstearat, einem Bindemittel, wie Hydroxypropylcellulose, einem Farbstoff, einem Parfum, einem Süßstoff oder ähnlichen Verbindungen vermischt.

Die Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen in verschiedenen Mitteln, die tatsächlich verwendet wird, kann variieren. Es ist jedoch erforderlich, daß die Menge an Verbindungen so ist, daß zwei geeignete Dosisformen erreicht werden. Eine ausgewählte Dosis hängt von der gewünschten therapeutischen Wirkung, dem Verabreichungsweg und der Behandlungsdauer ab. Eine solche Dosis liegt im allgemeinen im Bereich von 50 bis 1500 mg/Tag.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

Vitamin E-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (11,8 g), Vitamin E (17,2 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (12,4 g) in Pyridin (150 ml) wird bei Zimmertemperatur 30 h gerührt. Nach der Entfernung der unlöslichen Materialien durch Filtration wird das Filtrat zur Trockene eingedampft und der restliche Feststoff wird mit einem Gemisch aus 0,1N-Salzsäure (200 ml) und Äthylacetat (100 ml) 1 h lang behandelt. Das unlösliche Material wird entfernt. Die organische Schicht wird filtriert, durch Filtration konzentriert und Äther wird zugegeben, so daß man schwach-gelbe Kristalle, Vita-

130015/0854

3035086

min-E-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (16,1 g, 62,1%), Fp 183 bis 186°C, erhält. IR:  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 1740 (C=O).

Analyse: gefunden: C 70,62 H 10,45 N 6,29, C<sub>38</sub>H<sub>65</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.HCl  
berechnet: C 70,39 H 10,26 N 6,48.

0,1 mM dieser Verbindung inhibieren etwa 50%ige hydrolytische Aktivität von Thrombin und Trypsin.

### Beispiel 2

4'-(2"-Benzyloxycarbonyläthyl)-phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (7,1 g), Benzyl-4-hydroxyphenylpropionat (8,5 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (7,2 g) in Pyridin (75 ml) wird bei 25°C während 15 h gerührt. Nach Entfernung des unlöslichen Materials durch Filtration wird das Filtrat bei verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus 0,1N-Salzsäure (100 ml) und Äthylacetat (50 ml) behandelt. Der entstehende Feststoff wird abfiltriert. Die organische Schicht wird filtriert, konzentriert und das verbleibende gummiartige Material wird mit Äther behandelt und gerührt. Man erhält farblose Kristalle, die bei der Umkristallisation aus Methanol/Äther 4'-(2"-Benzyloxycarbonyläthyl)-phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (13,1 g, 92,1%), Fp 77 bis 80°C, ergeben.

IR:  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 1745, 1725 (C=O).

130015/0854

3035086

Analyse: gefunden: C 62,98, H 6,65, N 9,04.  $C_{25}H_{31}N_3O_4 \cdot HCl$   
berechnet: C 63,55, H 6,80, N 8,86.

### Beispiel 3

4'-(2"-Äthoxycarbonyläthyl)-phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (11,8 g), Äthyl-4-hydroxyphenylpropionat (10,7 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (11,4 g) in Pyridin (150 ml) wird bei 25°C 15 h gerührt. Nach der Entfernung von unlöslichen Materialien durch Filtration wird das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit 1N-Salzsäure (150 ml) behandelt. Die entstehenden Kristalle werden abfiltriert und das Filtrat wird mit Äther gewaschen. Die wäßrige Schicht wird konzentriert und der Rückstand wird mit Äther behandelt. Man erhält Kristalle, die bei der Umkristallisation aus Äthanol/Äther 4'-(2"-Äthoxycarbonyläthyl)-phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (17,9 g, 86,9%), Fp 90 bis 91°C, ergeben.

IR:  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 1725, 1740 (C=O).

Analyse: Gefunden: C 57,98, H 7,10, N 10,13,  $C_{20}H_{29}N_3O_4 \cdot HCl$   
berechnet: C 58,32, H 7,34, N 10,24.

### Beispiel 4

Phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

130015/0854



Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (11,8 g), Phenol (5,6 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (12,4 g) in Pyridin (75 ml) wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 0,1N-Salzsäure (200 ml) behandelt. Das unlösliche Material wird abfiltriert und das Filtrat wird mit Äthylacetat gewaschen. Die wäßrige Schicht wird auf 100 ml konzentriert. Die entstehenden Kristalle werden filtriert und mit Isopropylalkohol/Isopropyläther gewaschen. Man erhält Phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (12,5 g, 80,2%), Fp 150 bis 153°C. Diese Verbindung wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle, Phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid, Fp 159,5 bis 161,5°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1750 (C=O), 1620 bis 1680 (C=N).

Analyse: Gefunden: C 57,49, H 7,25, N 13,27,  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$   
berechnet: C 57,78, H 7,11, N 13,48.

#### Beispiel 5

4'-(2"-Carboxyäthyl)-phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (11,8 g), Benzyl-4-hydroxyphenylpropionat (15,4 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (14,4 g) in Pyridin (80 ml) wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit einem Gemisch aus 0,1N-Salzsäure (200 ml)

130015/0854

3035086

und Äthylacetat (100 ml) behandelt. Das unlösliche Material wird abfiltriert und die organische Schicht wird abgetrennt. Nach dem Verdampfen zur Trockene werden Methanol, Essigsäure und Wasser zugegeben. Die entstehende klare Lösung wird über 10% Pd/C hydriert. Nach der Absorption der theoretischen Menge Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockene konzentriert, die erhaltenen Kristalle werden aus Methanol/Essigsäure umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (14,3 g, 74,5%), Fp 295 bis 296°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1750 (C=O), 1706 (C=O), 1630 bis 1680 (C=N).

Analyse: Gefunden: C 55,98, H 6,51, N 10,72.  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$   
berechnet: C 56,32, H 6,83, N 10,95.

#### Beispiel 6

2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (10,6 g), Benzylsalicylat (11,4 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (11,3 g) in Pyridin (100 ml) wird bei 35 bis 40°C während 15 h gerührt. Nach der Entfernung von unlöslichem Material wird das Lösungsmittel eingedampft. Der Rückstand wird mit 0,1N-Salzsäure (200 ml) behandelt. Die erhaltenen Kristalle werden mit Methanol extrahiert. Der Extrakt wird konzentriert und Wasser wird zugegeben. Der entstehende Feststoff wird aus wäbrigem Aceton umkristallisiert. Man erhält 2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (17,9 g, 89,2%), Fp 70 bis 72,5°C.

130015/0854

3035086

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1730 (C=O).

Analyse: Gefunden: C 61,38, H 6,38, N 9,19,  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$   
berechnet: C 61,95, H 6,33, N 9,42.

Das erhaltene Produkt wird aus Methanol/Äther umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle, 2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid, Fp  $83^{\circ}\text{C}$ .

#### Beispiel 7

2'-Hydroxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Lösung von 2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (8,9 g) in Essigsäure (30 ml) und Methanol (10 ml) wird über 10% Pd/C hydriert. Nach der Absorption von Wasserstoff (etwa 500 ml) wird der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockene konzentriert. Die Kristalle werden mit Äther gewaschen und aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (6,5 g, 91,3%), Fp 166 bis  $168^{\circ}\text{C}$ .

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1750, 1690 (C=O)

Analyse: Gefunden: C 53,85, H 6,05, N 11,42,  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$   
berechnet: C 54,01, H 6,23, N 11,81.

#### Beispiel 8

2'-Äthoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

130015/0854

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (7,1 g), Äthylsalicylat (5,5 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (7,2 g) in Pyridin (100 ml) wird bei Zimmertemperatur während 15 h gerührt. Nach der Entfernung des unlöslichen Materials durch Filtration wird die Lösung konzentriert. Der Rückstand wird mit 0,1N-Salzsäure (100 ml) behandelt. Unlösliche Materialien werden abfiltriert und das Filtrat wird mit Äther gewaschen. Nach dem Verdampfen wird der Rückstand mit Äther behandelt und gerührt. Das entstehende Rohprodukt wird aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Man erhält 2'-Äthoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (8,4 g, 72,9%), Fp 110 bis 111°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1740 (C = O).

Analyse: Gefunden: C 55,97, H 6,72, N 10,54.  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$   
berechnet: C 56,32, H 6,83, N 10,95.

#### Beispiel 9

2'-Methoxy-4'-formylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (7,1 g), Vanilin (5,0 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (7,2 g) in Pyridin (100 ml) wird bei 30°C während 15 h gerührt. Nach der Entfernung der unlöslichen Materialien wird die Lösung konzentriert. Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus 0,1N-Salzsäure (100 ml) und Äthylacetat (100 ml) behandelt und 1 h gerührt. Unlösliche Materialien werden abfiltriert und die organi-

130015/0854

3035086

sche Schicht wird abgetrennt. Nach dem Eindampfen zur Trockene wird der restliche Feststoff mit Äther gewaschen und aus Isopropylalkohol/Äther umkristallisiert, wodurch 2'-Methoxy-4'-formylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (9,6 g, 86,5%), Fp 110 bis 111°C erhalten wird.

IR:  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 1760 (C=O)

Analyse: Gefunden: C 54,74, H 6,66, N 11,22, C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·HCl  
berechnet: C 55,21, H 6,54, N 11,36.

#### Beispiel 10

2'-Phenoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (27,5 g), Phenylsalicylat (25,0 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (26,5 g) in Dimethylformamid (100 ml) wird bei Zimmertemperatur 21 h gerührt. Zu dieser Lösung gibt man Wasser (150 ml) und konzentrierte Salzsäure (120 ml). Der entstehende ausgefallene Feststoff wird mit Wasser gewaschen. Dann wird der Feststoff mit Methanol behandelt und die Methanolschicht wird zur Trockene eingedampft und mit Äther verfestigt. Man erhält 2'-Phenoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (34,1 g, 67,5%), Fp 157 bis 162°C.

IR:  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 1740, 1750 (C=O)

NMR:  $\delta_{\text{CD}_3\text{OD}}$   
0,7 bis 3,1 (m, 12H)  
6,8 bis 8,1 (m, 9H).

130015/0854

3035086

Analyse: Gefunden: C 61,08, H 5,95, N 9,79.  $C_{22}H_{25}N_3O_4 \cdot HCl$   
berechnet: C 61,18, H 6,07, N 9,73.

Beispiel 11

3'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

3'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (109,8 g), Benzyl-3-hydroxybenzoat (106,3 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (105,7 g) in Pyridin (450 ml) wird bei Zimmertemperatur 22 h gerührt. Nach dem Verdampfen des Pyridins wird Wasser (100 ml) zugegeben und dann wird mit Salzsäure angesäuert. Die entstehende Aufschlammung wird in einem Zentrifugenseparator getrennt. Der erhaltene Feststoff wird mit Methanol behandelt und die Methanolschicht wird konzentriert. Die Umkristallisation des Rückstandes aus Isopropylalkohol ergibt 3'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (169,5 g, 81,6%), Fp 75 bis 80°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) 1725, 1755 (C=O)

NMR:  $\delta$   $CD_3OD$

0,8 bis 3,2 (m, 12H)

5,3 (s, 2H)

6,9 bis 8,0 (m, 9H).

Analyse: Gefunden: C 61,37, H 6,18, N 9,58.  $C_{23}H_{27}N_3O_4 \cdot HCl$   
berechnet: C 61,95, H 6,33, N 9,42.

130015/0854

3035086

Beispiel 12

3'-Hydroxycarbonyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

3'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (80 g) wird in einem Gemisch aus Methanol (300 ml) und Essigsäure (300 ml) gelöst und die Lösung wird über 10% Pd/C hydriert. Nach der Absorption der theoretischen Wasserstoffmenge wird der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockene konzentriert. Die erhaltenen Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (56,8 g, 89,0%), Fp 197 bis 200°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1700, 1740 (C=O)

NMR:  $\delta$   $\text{CD}_3\text{OD}$

0,8 bis 3,2 (m, 12H)

7,0 bis 8,0 (m, 4H)

Analyse: Gefunden: C 53,96, H 6,21, N 11,89,  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$   
berechnet: C 54,01, H 6,23, N 11,81.

Beispiel 13

4'-Äthoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (35,4 g), Äthyl-4-hydroxybenzoat (25 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (34,0 g) in Pyridin

130015/0854

(350 ml) wird bei Zimmertemperatur 17 h gerührt. Nach dem Verdampfen des Pyridins wird der Rückstand mit Wasser (300 ml) versetzt und das Gemisch wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Der entstehende weiße Feststoff wird in Methanol gelöst und die unlöslichen Materialien werden abfiltriert. Die Methanolschicht wird konzentriert. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 4'-Äthoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (33,7 g, 58,5%), Fp 181 bis 184°C.

IR:  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 1715, 1755 (C=O).

NMR:  $\delta$  CD<sub>3</sub>OD

0,6 bis 3,1 (m, t, 15H)

4,3 (q, 2H)

7,1, 8,0 (d, d, 4H).

Analyse: Gefunden: C 56,21, H 6,79, N 11,03. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.HCl  
berechnet: C 56,32, H 6,83, N 10,95.

#### Beispiel 14

4'-Hydroxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Man arbeitet gemäß dem Verfahren von Beispiel 12 und verwendet 4'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (65 g) als Ausgangsmaterial. 4'-Hydroxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (45,8 g, 88,3%) wird erhalten, Fp 225,5 bis 228,0°C.

130015/0854



3035086

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1750 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

NMR:  $\delta$  DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$   
0,8 bis 3,2 (m, 12H)  
7,2, 8,0 (d, d, 4H).

Analyse: Gefunden: C 53,89, H 6,21, N 11,97.  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$   
berechnet: C 54,01, H 6,23, N 11,81.

### Beispiel 15

3'-Methoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (35,4 g), Methyl-3-hydroxybenzoat (22,8 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (34,0 g) in Pyridin (300 ml) wird bei Zimmertemperatur 24 h gerührt. Nach der Entfernung der unlöslichen Materialien und dem Verdampfen des Pyridins wird der Rückstand mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Nach der Konzentrierung der Chloroformschicht wird der verbleibende Feststoff aus Aceton umkristallisiert. Man erhält 3'-Methoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (20,9 g, 37,7%), Fp 138 bis 147°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1705, 1745 ( $\text{C}=\text{O}$ )

NMR:  $\delta$   $\text{CD}_3\text{OD}$   
0,8 bis 3,2 (m, 12H)  
3,9 (s, 3H)  
7,0 bis 8,1 (m, 12H)

130015/0854

3035086

Analyse: Gefunden: C 54,93, H 6,48, N 11,43.  $C_{17}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$   
berechnet: C 55,21, H 6,51, N 11,36.

Beispiel 16

3'-Pyridyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-dihydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (47,1 g), 3-Hydroxypyridin (19,0 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (45,4 g) in Pyridin (400 ml) wird bei Zimmertemperatur während 24 h gerührt. Der Feststoff wird gesammelt und mit Methanol extrahiert. Die Methanolschicht wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 3'-Pyridyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-dihydrochlorid (36,1 g, 57,7%), Fp 180 bis 185°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) 1750 (C=O).

NMR:  $\delta$   $CD_3OD$   
0,7 bis 3,1 (m, 12H)  
7,6 bis 8,6 (m, 3H).

Analyse: Gefunden: C 47,98, H 6,24, N 16,31.  $C_{14}H_{20}N_4O_2 \cdot 2HCl$   
berechnet: C 48,15, H 6,35, N 16,04.

Beispiel 17

$\beta$ -Naphthyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

130015/0854

3035086

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (47,1 g),  $\beta$ -Naphthol (28,8 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (45,4 g) in Pyridin (400 ml) wird bei Zimmertemperatur während 24 h gerührt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels gibt man zu dem Rückstand Wasser (500 ml) und das Gemisch wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die entstehenden weißen Kristalle werden in Methanol (500 ml) gelöst. Nach dem Verdampfen des Methanols wird der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält  $\beta$ -Naphthyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (49,1 g, 67,8%), Fp 195 bis 202°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1750 (C=O)

NMR:  $\delta$  DMSO- $d_6$   
0,8 bis 3,1 (m, 12H)  
6,9 bis 8,2 (m, 7H).

Analyse: Gefunden: C 62,52, H 6,59, N 11,89. C H N O .HCl  
berechnet: C 63,06, H 6,68, N 11,61.

#### Beispiel 18

$\alpha$ -Naphthyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Man arbeitet gemäß dem Verfahren von Beispiel 17 und verwendet  $\alpha$ -Naphthol (28,8 g) anstelle von  $\beta$ -Naphthol als Ausgangsmaterial.  $\alpha$ -Naphthyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (36,9 g, 51,0%) wird erhalten, Fp 191 bis 203°C.

130015/0854

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1745 (C=O)

NMR:  $\delta$   $\text{CD}_3\text{OD}$

0,9 bis 3,0 (m, 12H)

7,2 bis 8,1 (m, 7H).

Analyse: Gefunden: C 62,71, H 6,62, N 11,83.  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}$   
berechnet: C 63,06, H 6,68, N 11,61.

### Beispiel 19

2'-Formylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (94,3 g), Salicylaldehyd (50 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (90,8 g) in Pyridin (600 ml) wird bei Zimmertemperatur während 16 h gerührt. Nach dem Verdampfen des Pyridins gibt man zu dem Rückstand Wasser (200 ml). Das Gemisch wird mit Salzsäure angesäuert. Der entstehende weiße Feststoff wird filtriert und mit Methanol (500 ml) extrahiert. Das unlösliche Material wird abfiltriert und das Filtrat wird konzentriert. Zu dem Rückstand gibt man 200 ml Aceton. Die unlöslichen Materialien werden abfiltriert. Das Filtrat wird konzentriert. Der Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 2'-Formylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (53,2 g, 39,1%), Fp 135 bis 138°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1740 (C=O).

130015/0854

3035086

NMR:  $\delta$  CD<sub>3</sub>OD  
0,8 bis 3,2 (m, 12H)  
5,4 (s, 1H)  
6,8 (m, 4H)

Analyse: Gefunden: C 55,98, H 6,31, N 12,63. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl  
berechnet: C 56,55, H 6,53, N 12,37.

0,1 mM dieser Verbindung inhibieren 56% hydrolytische Aktivität durch Urokinase.

#### Beispiel 20

2'-Methoxyphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (47,1 g), o-Methoxyphenol (24,8 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (45,4 g) wird bei Zimmertemperatur 24 h lang gerührt. Nach der Entfernung der unlöslichen Materialien wird die Lösung zur Trockene konzentriert. Zu dem Rückstand gibt man Wasser (300 ml), die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die entstehenden Kristalle werden filtriert und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (57,5 g, 84,1%), Fp 141 bis 145°C.

IR:  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 1760 (C=O)

NMR:  $\delta$  CD<sub>3</sub>OD  
0,7 bis 3,0 (m, 12H)  
3,8 (s, 3H)  
6,8 bis 7,3 (m, 4H)

130015/0854

3035086

Analyse: Gefunden: C 56,18, H 7,01, N 12,31.  $C_{16}H_{26}N_3O_3 \cdot HCl$   
berechnet: C 56,22, H 7,08, N 12,29.

0,1 mM dieser Verbindung inhibieren 50% hydrolytische Aktivität durch Urokinase.

Beispiel 21

4'-Methoxyphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (47 g), p-Methoxyphenol (25 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (45 g) in Dimethylformamid (200 ml) wird bei Zimmertemperatur während 23 h gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch gibt man Wasser (200 ml), Eis (100 g) und konzentrierte Salzsäure (200 ml). Die entstehenden Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser gewaschen sowie in Methanol (300 ml) gelöst. Das unlösliche Material wird abfiltriert und das Filtrat wird zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird aus Methanol kristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (29,2 g, 42,4%), Fp 203 bis 205°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) 1745 (C=O)

NMR:  $\delta$   $CD_3OD$   
0,7 bis 3,1 (m, 12H)  
3,8 (s, 3H)  
7,0 (s, 4H).

Analyse: Gefunden: C 56,19, H 7,01, N 12,35.  $C_{16}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl$   
berechnet: C 56,22, H 7,08, N 12,29.

130015/0854

3035086

0,1 mM dieser Verbindung inhibieren 52% hydrolytische Aktivität durch Urokinase.

Beispiel 22

2'-Äthoxyphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (70,7 g), o-Äthoxyphenol (41,5 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (68,1 g) in Dimethylformamid (300 ml) wird bei Zimmertemperatur während 24 h gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch gibt man Wasser (100 ml) und 350 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure. Die entstehenden Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Methanol (300 ml) gelöst. Die unlöslichen Materialien werden abfiltriert und das Filtrat wird zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird in Aceton gelöst und mit Äther behandelt. Man erhält die Titelverbindung (65,0 g, 60,9%), Fp 144 bis 148°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1750 (C=O)

NMR:  $\delta_{\text{CD}_3\text{OD}}$

0,7 bis 3,0 (m, t, 15H)

4,0 (1, 2H)

6,7 bis 7,2 (m, 4H).

Analyse: Gefunden: C 56,94, H 7,01, N 12,11.  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$   
berechnet: C 56,38, H 7,36, N 11,81.

130015/0854

3035086

Beispiel 23

2'-Acetylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (34,7 g), o-Hydroxyacetophenon (20,0 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (33,3 g) in Pyridin (300 ml) wird bei Zimmertemperatur während 24 h gerührt. Nach der Entfernung des unlöslichen Materials wird die Lösung zur Trockene konzentriert. Zu dem Rückstand gibt man Wasser (200 ml) und das Gemisch wird mit Salzsäure angesäuert und dann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird zur Trockene konzentriert und der Rückstand wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (22,7 g, 43,7%), Vp 159 bis 166°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1750 (C=O).

NMR:  $\delta$   $\text{CD}_3\text{OD}$

0,8 bis 3,1 (m, s, 15H)

6,9 bis 8,0 (m, 4H).

Analyse: Gefunden: C 57,47, H 6,78, N 12,03.  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$   
berechnet: C 57,70, H 6,84, N 11,88.

0,05 mM dieser Verbindung inhibieren 50% hydrolytische Aktivität von Chymotrypsin.

Beispiel 24

4'-Acetylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

130015/0854



3035086

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (35,4 g), p-Hydroxyacetophenon (20,4 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (34,0 g) in Pyridin (300 ml) wird bei Zimmertemperatur während 24 h gerührt. Nach der Entfernung der unlöslichen Materialien wird die Lösung zur Trockene konzentriert. Zu dem Rückstand gibt man Wasser (300 ml) und das Gemisch wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die entstehenden Kristalle werden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (42,4 g, 80%), Fp 175 bis 180°C.

IR:  $\text{max (cm}^{-1}\text{)}$  1750 (C=O)

NMR:  $\text{CD}_3\text{OD}$   
 0,7 bis 3,1 (m, s, 15H)  
 7,2, 8,0 (d, d, 4H).

Analyse: Gefunden: C 57,63, H 6,81, N 11,92.  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$   
 berechnet: C 57,70, H 6,84, N 11,88.

#### Beispiel 25

2'-Phenylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (35,4 g), o-Phenylphenol (25,5 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (34,0 g) in Pyridin (300 ml) wird bei Zimmertemperatur während 24 h gerührt. Die Lösung wird zur Trockene konzentriert. Zu dem Rückstand gibt man Wasser (300 ml) und die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und dann mit Chloroform extra-

130015/0854

3035086

hiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen und eingedampft. Man erhält die Titelverbindung (55,5 g, 94,6%), Fp 78 bis 85°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1750 (C=O)

NMR:  $\delta$   $\text{CD}_3\text{OD}$

0,7 bis 3,0 (m, 12H)

6,8 bis 7,5 (m, 9H).

Analyse: Gefunden: C 64,69, H 6,49, N 11,04.  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$   
berechnet: C 65,02, H 6,76, N 10,83.

#### Beispiel 26

4'-Phenylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (47,1 g), p-Phenylphenol (34,0 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (44,5 g) in Dimethylformamid (250 ml) wird bei Raumtemperatur während 24 h gerührt. Nach der Entfernung der unlöslichen Materialien wird die Lösung zur Trockene eingedampft. Zu dem Rückstand gibt man Wasser (300 ml) und die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die erhaltenen entstehenden Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (47,9 g, 61,7%), Fp 185 bis 196°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1750 (C=O).

130015/0854

3035086

NMR:  $\delta$  CD<sub>3</sub>OD  
0,8 bis 3,1 (m, 12H)  
6,9 bis 7,8 (m, 9H).

Analyse: Gefunden: C 64,94, H 6,57, N 11,03. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.HCl  
berechnet: C 65,02, H 6,76, N 10,83.

Beispiel 27

4'-Phenoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (22,0 g), Phenyl-4-hydroxybenzoat (20,0 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (22,9 g) in Pyridin (100 ml) wird bei Zimmertemperatur während 30 h gerührt. Nach der Verdampfung des Pyridins gibt man zu dem Rückstand Wasser (300 ml) und die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Der erhaltene entstehende Feststoff wird mit Methanol (500 ml) extrahiert. Nach der Konzentrierung des Extrakts wird der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 4'-Phenoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (21,5 g, 53,5%), Fp 166 bis 170°C.

IR:  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 1740, 1745 (C=O).

NMR:  $\delta$  CD<sub>3</sub>OD  
0,7 bis 3,1 (m, 12H)  
7,0 bis 8,3 (m, 9H).

130015/0854

3035086

Analyse: Gefunden: C 61,09, H 6,12, N 9,78.  $C_{22}H_{25}N_3O_4 \cdot HCl$   
berechnet: C 61,18, H 6,07, N 9,73.

Beispiel 28

3'-Anisyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von 3'-Carboxyphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (7,12 g), p-Anisalkohol (2,76 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (5,16 g) in Pyridin (30 ml) wird bei Zimmertemperatur während 18 h gerührt. Zu diesem Reaktionsgemisch gibt man Wasser (100 ml) und die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und 1 h gerührt. Der erhaltene entstehende Feststoff wird mit Methanol (50 ml) extrahiert. Nach dem Verdampfen des Methanols wird der Rückstand aus wäßrigem Methanol umkristallisiert. Man erhält 3'-Anisyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (8,4 g, 88,2%), Fp 90 bis 93°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ) 1725, 1755 (C=O).

NMR:  $\delta$   $CD_3OD$

0,8 bis 3,2 (s, 12H)

3,8 (s, 3H)

5,3 (s, 2H)

6,9 bis 8,0 (m, 8H).

Analyse: Gefunden: C 60,35, H 6,31, N 8,89.  $C_{24}H_{29}N_3O_5 \cdot HCl$   
berechnet: C 60,56, H 6,35, N 8,83.

130015/0854

3035086

Beispiel 29

3'-Hydroxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Gemäß dem Verfahren von Beispiel 12, aber unter Verwendung von 3'-Anisyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (2,5 g) als Ausgangsmaterial wird die Titelverbindung (1,5 g, 80,3%) erhalten.

Beispiel 30

4'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (119,4 g), Benzyl-4-hydroxybenzoat (115,6 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (114,9 g) in Dimethylformamid (430 ml) wird bei Zimmertemperatur während 20 h gerührt. Zu diesem Reaktionsgemisch gibt man Wasser (1500 ml) und die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure (500 ml) angesäuert. Der erhaltene entstehende Feststoff wird mit Methanol (500 ml) extrahiert. Nach der Entfernung von unlöslichen Materialien durch Filtration wird das Filtrat konzentriert und der Rückstand wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält 4'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (148,5 g, 65,8%), Fp 134 bis 138°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1710, 1750 (C=O).

130015/0854

3035086

NMR:  $\delta$  CD<sub>3</sub>OD

0,8 bis 3,2 (m, 12H)

5,35 (s, 2H)

7,2, 8,1 (d, d, 4H)

7,4 (s, 5H).

Analyse: Gefunden: C 61,47, H 6,18, N 9,53. C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·HCl  
berechnet: C 61,95, H 6,33, N 9,42.

### Beispiel 31

4'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von 4'-Hydroxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (2,15 g), Benzylalkohol (0,65 g) und 1-Äthyl-3-(3'-dimethylamino-propyl)-carbodiimid-hydrochlorid (1,39 g) in Pyridin (10 ml) wird bei Zimmertemperatur während 30 h gerührt. Zu diesem Reaktionsgemisch gibt man Wasser (50 ml) und die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die entstehenden Kristalle werden filtriert und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (1,48 g, 55,3%).

### Beispiel 32

2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (5,89 g), Benzylsalicylat (5,71 g)

130015/0854

3035086

und 1-Äthyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid (5,75 g) in Pyridin (25 ml) wird bei Zimmertemperatur während 24 h gerührt. Zu diesem Reaktionsgemisch gibt man Wasser (50 ml) und die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Der entstehende Feststoff wird filtriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Äther umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (9,27 g, 83,2%).

### Beispiel 33

3'-Methoxyphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (35,4 g), m-Methoxyphenol (18,6 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (34,0 g) in Pyridin (300 ml) wird bei Zimmertemperatur während 24 h gerührt. Nach der Entfernung des unlöslichen Materials wird der Rückstand mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird bei verringertem Druck konzentriert und der Rückstand wird mit Wasser gewaschen. Der entstehende Feststoff wird filtriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (28,4 g, 55,4%), Fp 125,5 bis 131,5°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1740 (C=O).

NMR:  $\delta_{\text{CD}_3\text{OD}}$

1,0 bis 3,1 (m, 12H)

3,8 (s, 3H)

6,6 bis 7,45 (m, 4H).

130015/0854

Beispiel 34

4'-Formylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (35,4 g), p-Hydroxybenzaldehyd (18,3 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (34,0 g) in Pyridin (300 ml) wird bei Zimmertemperatur während 24 h gerührt. Nach dem Verdampfen des Pyridins wird zu dem Rückstand Wasser (100 ml) gegeben. Die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Der entstehende Feststoff wird abfiltriert und mit Methanol extrahiert. Der Extrakt wird zur Trockene konzentriert und der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (22,5 g, 44,2%), Fp 157,5 bis 163,5°C.

IR:  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 1750 (C=O)

NMR:  $\delta$  CD<sub>3</sub>OD  
0,9 bis 3,1 (m, 12H)  
7,25, 7,95 (d, d, 4H).

Beispiel 35

4'-Propionylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (35,4 g), p-Hydroxypropionphenon (22,5 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (34,0 g) in Pyridin (300 ml) wird bei Zimmertemperatur während 24 h gerührt.

130015/0854



3035086

Die entstehenden Kristalle werden abfiltriert und mit Methanol (500 ml) extrahiert. Der Extrakt wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (39,6 g, 71,8%), Fp 179 bis 185°C.

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1750 (C=O).

NMR:  $\delta$   $\text{CD}_3\text{OD}$   
0,9 bis 3,0 (m, 17H)  
7,1, 7,95 (d, d, 4H).

#### Beispiel 36

4'-Diphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-methansulfonat:

Gemäß dem Verfahren des Beispiels 26, aber unter Verwendung von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäuremethansulfonat (2,95 g) anstelle von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäurehydrochlorid wird die Titelverbindung (3,2 g, 71,4%) erhalten, Fp 207 bis 210°C.

#### Beispiel 37

2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-p-toluolsulfonat:

Gemäß dem Verfahren von Beispiel 6, aber unter Verwendung von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-p-toluolsulfonat (3,71 g) anstelle von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäurehydrochlorid wird die Titelverbin-

130015/0854

3035086

dung (4,3 g, 73,9%) erhalten, Fp 110 bis 114°C.

IR:  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 1735, 1760 (C=O).

NMR:  $\delta$  CD<sub>3</sub>OD

0,7 bis 3,0 (m, s, 15H)

5,3 (s, 2H)

7,0 bis 8,1 (m, 13H).

### Beispiel 38

$\beta$ -Naphthyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (1,8 g),  $\beta$ -Naphthol (1,44 g), Schwefelsäure (0,05 g) und Borsäure (0,03 g) in einem Gemisch aus Dimethylsulfoxid (10 ml) und Xylol (50 ml) wird bei Rückflußbedingungen 20 h erhitzt. Das entstehende Wasser wird azeotrop mit Xylol entfernt. Nach dem Konzentrieren des Reaktionsgemischs wird der Rückstand auf einer Säule aus Silicagel mit Chloroform/Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung.

### Beispiel 39

4'-Diphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Ein Gemisch aus trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (23,6 g), 4-Hydroxybiphenyl (17,0 g)

130015/0854

3035086

und Phosphoroxychlorid (7,7 g) wird bei 80 bis 85°C während 2 h gerührt. Nach der Zugabe von Toluol (50 ml) wird das Gemisch bei 80 bis 85°C weitere 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wird abdekantiert und Wasser wird zugegeben. Die Lösung wird über Nacht in einen Kühlschrank gestellt. Die entstehenden farblosen Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (12,8 g, 61,3%).

#### Beispiel 40

4'-(2"-Benzyloxycarbonyläthyl)-phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von 4'-(2"-Carboxyäthyl)-phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (1,92 g) in Thionylchlorid (10 ml) wird bei 60°C 1 h gerührt. Danach wird überschüssiges Thionylchlorid abgedampft. Der Rückstand wird in Chloroform (15 ml) gelöst. Die entstehende schwach-gelbe Lösung wird bei Zimmertemperatur zu einer Lösung von Benzylalkohol (0,65 g) und Triäthylamin (0,51 g) in Chloroform (5 ml) gegeben. Nach dem Rühren bei 35 bis 40°C während 5 h wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand wird mit Wasser verfestigt. Man erhält die Titelverbindung (1,4 g, 59,1%).

#### Beispiel 41

4'-(2"-Benzyloxycarbonyläthyl)-phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von 4'-(2"-Carboxyäthyl)-phenyl-trans-4-

130015/0854

guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (1,92 g) und Benzylalkohol (5 ml) wird bei 130 bis 135°C während 10 h gerührt. Nach dem Verdampfen des überschüssigen Benzylalkohols wird der Rückstand aus Methanol/Äther umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (1,2 g, 50,6%).

#### Beispiel 42

3'-Methoxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von 3'-Carboxyphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (3,56 g) in Thionylchlorid (10 ml) wird 30 min am Rückfluß erhitzt. Nach dem Konzentrieren des Reaktionsgemischs wird der Rückstand in Chloroform (10 ml) gelöst und zu der Lösung gibt man Methanol (5 ml) unter Kühlen. Nach dem Rühren während 30 min wird die Lösung über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die entstehenden Kristalle werden abfiltriert und mit einem Gemisch aus Wasser und Aceton gewaschen. Man erhält die Titelverbindung (2,5 g, 67,6%).

#### Beispiel 43

2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid-monohydrat:

2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid wird aus Aceton/Wasser (85/15) umkristallisiert und bei 40°C getrocknet. Man erhält die Titelverbindung, Fp 96 bis 105°C.

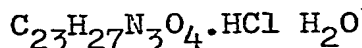
130015/0854

3035086

NMR:  $\delta$  Pyridin-d

1,0 bis 3,4 (m, 12H)  
5,25 (s, 2H)  
5,4 (s, 2H)  
7,3 bis 9,1 (m, 14H).

Analyse: Gefunden: C 59,61, H 6,57, N 9,18, Cl 7,67.



berechnet: C 59,54, H 6,52, N 9,06, Cl 7,64.

Wasserbestimmung (Karl Fischer):

gefunden: 3,98  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , berechnet: 3,88.

#### Beispiel 44

4'-Äthoxycarbonylmethylcarbonylphenyl-trans-4-guanidino-methylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Lösung von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (9,4 g), Äthoxycarbonylmethyl-p-hydroxybenzoat (9,0 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (9,1 g) in Dimethylformamid (50 ml) wird bei Zimmertemperatur während 24 h gerührt. Die unlöslichen Materialien werden abfiltriert und das Filtrat wird zur Trockene eingedampft. Zu dem Rückstand gibt man Wasser und die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (10,6 g, 60%), Fp 140 bis 145°C.

IR:  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1735, 1745, 1760 (C=O).

130015/0854

ORIGINAL INSPECTED

3035086

NMR:  $\delta$  CD<sub>3</sub>OD

0,9 bis 3,1 (m, t, 15H)

4,25 (q, 2H)

4,9 (s, 2H)

7,25, 8,1 (d, d, 4H).

#### Beispiel 45

4'-Diphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Lösung von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-methansulfonat (1,0 g) und Dimethylformamid (0,5 ml) in Thionylchlorid (5 ml) wird bei 55 bis 60°C während 2,5 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Petroläther gewaschen und in Chloroform gelöst. Die entstehende klare Lösung wird zu einer Lösung von p-Phenylphenol (0,69 g) in Pyridin (5 ml) gegeben und das Gemisch wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und zu dem Rückstand gibt man Wasser. Die Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird konzentriert und auf einer Säule, die mit Silicagel gefüllt ist, chromatographiert, wobei Chloroform/Methanol als Eluierungsmittel verwendet wird. Das entstehende Rohprodukt wird mit Äther/Methanol/6N-Salzsäure behandelt. Man erhält die Titelverbindung.

#### Beispiel 46

4-Diphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

130015/0854

3035086

Ein Gemisch aus trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (1,0 g) und Thionylchlorid (5 ml) wird 2 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Konzentrieren gibt man zu dem Reaktionsgemisch Chloroform (10 ml). Die so erhaltene Lösung wird zu einer Lösung von p-Phenylphenol (0,7 g) in Pyridin (5 ml) gegeben und bei 40 bis 50°C während 2 h erhitzt. Zu dem Reaktionsgemisch gibt man Chlorwasserstoffsäure und die entstehende Lösung wird gerührt und chromatographisch gereinigt. Man erhält die Titelverbindung.

#### Beispiel 47

4'-Carboxymethylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (10,64 g), Benzyl-p-hydroxyphenylacetat (10,94 g) und Dicyclohexylcarbonsäureimid (11,18 g) in Pyridin (40 ml) wird bei Zimmertemperatur 40 h gerührt. Nach der Entfernung von unlöslichen Materialien durch Filtration wird das Filtrat konzentriert und zu dem Rückstand gibt man Wasser. Die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Man erhält ausgefallene Materialien. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Methanol extrahiert. Der erhaltene Extrakt wird zur Trockene im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird in Methanol/Essigsäure aufgelöst und über Pd-C hydriert. Nach der Absorption des Wasserstoffs wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat wird konzentriert. Zu dem Rückstand gibt man Aceton. Man erhält Kristalle. Die Kristalle werden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung (5,4 g, 32,4%), Fp 174 bis 176,5°C.

130015/0854

IR:  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1720, 1750 (C=O)

NMR:  $\delta_{\text{CD}_3\text{OD}}$

0,9 bis 3,1 (m, 12H)

3,6 (3, 2H)

6,95 bis 7,4 (m, 4H).

#### Beispiel 48

4'-(2"-Benzyloxycarbonyl)-phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Äthylchlorformiat (0,65 g) wird zu einer Suspension von 4'-(2"-Carboxyäthyl)-phenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (1,92 g) in Pyridin (3 ml) und Chloroform (10 ml) bei  $-15$  bis  $-10^\circ\text{C}$  gegeben. Nach dem Rühren des Gemisches bei der gleichen Temperatur während 1 h gibt man zu dem Reaktionsgemisch Benzylalkohol (1,08 g). Die entstehende Lösung wird kontinuierlich 30 min bei  $-15$  bis  $-10^\circ\text{C}$  gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene im Vakuum eingedampft und zu dem Rückstand gibt man Wasser und Chlorwasserstoffsäure. Die so erhaltene Lösung wird in Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wird aus dem Extrakt entfernt. Zu dem Rückstand gibt man Wasser. Man erhält die Titelverbindung.

#### Beispiel 49

4'-Carboxymethylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

1) Eine Lösung von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (4,7 g), tert.-Butyl-p-hydroxy-

130015/0854



3035086

phenylacetat (5,5 g) und Dicyclohexylcarbodiimid (6,2 g) in Dimethylformamid (20 ml) wird bei Zimmertemperatur während 20 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und zu dem Rückstand gibt man Chloroform. Die unlöslichen Materialien werden abfiltriert und das Filtrat wird mit Wasser gewaschen. Die so erhaltene Chloroformschicht wird konzentriert. Man erhält 4'-tert.-Butoxycarbonylmethylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (6,9 g, 81,0%), Fp 110 bis 125°C.

2) Eine Lösung von 4'-tert.-Butoxycarbonylmethylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid (3,0 g) in Essigsäure (30 ml) und eine 15%ige Chlorwasserstoff/Essigsäure-Lösung werden bei Zimmertemperatur 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockene im Vakuum eingedampft. Man erhält die Titelverbindung.

#### Beispiel 50

2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

1) trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäurechlorid-hydrochlorid:

Eine Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (1,2 g) und Thionylchlorid (15 ml) wird bei Zimmertemperatur während 3 h gerührt. Danach wird überschüssiges Thionylchlorid durch Destillation bei verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit wasserfreiem Äthyläther gewaschen. Man erhält trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäurechlorid-hydrochlorid (1,2 g) als farbloses Pulver.

130015/0854

3035086

IR  $\text{Nujol}_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1790 (C=O).

2) 2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid:

Eine Lösung von Triäthylamin (0,75 g) in wasserfreiem Methylenchlorid (2 ml) wird zu einer Suspension von trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäurechlorid-hydrochlorid (1,2 g) und Benzylsalicylat (1 g) in wasserfreiem Methylenchlorid (10 ml) bei 0°C gegeben. Das entstehende Gemisch wird bei 0°C während 10 h gerührt. Nach der Abdestillation des Lösungsmittels wird der Rückstand mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung zur Entfernung von nicht-umgesetzter trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure gewaschen und zu dem entstehenden Rückstand gibt man wasserfreies Natriumsulfat. Das Gemisch wird dann mit Methylenchlorid extrahiert. Nach der Abdestillation des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Äther gewaschen, um nicht-umgesetztes Benzylsalicylat zu entfernen. Zu dem Rückstand gibt man Isopropylalkohol und das unlösliche Material wird dann abfiltriert. Das Lösungsmittel wird aus dem Filtrat durch Destillation entfernt und der entstehende Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid-monohydrat (320 mg) in Form farbloser Kristalle.

Beispiel 51

2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid-monohydrat:

130015/0854

trans-4-Guanidinomethylcyclohexancarbonsäure-hydrochlorid (1,72 g) und Triäthylamin (0,74 g) werden in Methylenchlorid (20 ml) suspendiert und zu der Suspension gibt man Isobutyloxycarbonylchlorid (1 g) bei -5°C. Zu dem entstehenden Gemisch, welches bei -5°C während 30 min gerührt worden ist, gibt man Benzylsalicylat (1,66 g). Das entstehende Gemisch wird 2 h unter Kühlen mit Eis gerührt und weitere 36 h bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach der Abdestillation des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Äther gewaschen und durch Dünnschichtchromatographie (n-Butanol/Essigsäure/Wasser = 4 : 1 : 1) gereinigt. Man erhält 2'-Benzyloxycarbonylphenyl-trans-4-guanidinomethylcyclohexancarboxylat-hydrochlorid-monohydrat (285 mg).

#### Beispiel 52

Tabletten: Diese enthalten die folgenden Materialien in 220 mg einer mit einem Film beschichteten Tablette:

Verbindung 1	50 mg
Maisstärke	100 mg
kristalline Cellulose	50 mg
Magnesiumstearat	1 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15 mg
Hydroxypropylcellulose	4 mg
insgesamt	220 mg

Die Verbindung 1 ist die gleiche, wie oben definiert.

3035086

Granulat: Diese enthalten die folgenden Materialien in  
1000 mg Granulat.

Verbindung 1	100 mg
Avicel	500 mg
Maisstärke	400 mg
insgesamt	1000 mg

Die Verbindung 1 ist die gleiche, wie sie oben definiert  
wurde.

130015/0854

ORIGINAL INSPECTED